

• 综述 •

不对称二甲基精氨酸与脑梗死及其危险因素的相关研究进展

余瑞芳 伏兵 陈皆春

1970年Kakimoto等^[1]首次从人类尿液中分离出不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA);1992年Valance等^[2]首次通过在体和离体研究揭示了ADMA抑制内源性一氧化氮合成的生物学特性。ADMA作为一种主要的内源性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂,通过介导NOS活性解耦联或与L-精氨酸竞争NOS的活性部位,非选择性抑制NOS的三种亚型,减少一氧化氮(nitric oxide, NO)生成,进而使NO生物学活性降低。近几年医学研究提出ADMA可能是一个新的心脑血管疾病危险因素,并预示心脑血管疾病的患病风险和病死率^[3-6]。现将血浆ADMA的生物学特性、其与脑梗死及危险因素的相关研究作此综述。

一、ADMA的生物学特性(合成、降解及影响其代谢的因素)

1. ADMA的合成:甲基精氨酸是由含甲基化精氨酸残基的蛋白水解产生,蛋白精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)是催化该反应的关键酶。PRMT有两种亚型:PRMT-1存在于血管、心脏和肾脏组织中,可甲基化组蛋白和核内RNA-结合蛋白生成NG-单甲基-L-精氨酸(NG-monomethyl-L-arginine, L-NMMA)和ADMA;PRMT-2仅甲基化髓磷脂主要蛋白产生L-NMMA和对称性DMA(symmetric dimethylarginine, SDMA)。由此可见,体内ADMA的产生主要与PRMT-1有关。

2. ADMA的降解:正常人体内每天产生约300 μmol ADMA,其中约50 μmol以原型经肾脏排出体外^[7],大部分ADMA在二甲基精氨酸二甲胺水解酶(dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH)作用下代谢为L-胍氨酸和二甲胺^[8]。DDAH也有两种亚型:DDAH-1主要分布于神经型NOS(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达占优势的组织中如大脑和肾脏;DDAH-2主要分布在高表达内皮型NOS(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的组织如心血管、胎盘和肾脏^[9]。DDAH活性对调节血浆ADMA水平起重要作用。最近研究表明,DDAH-1基因突变而丧失功能,与冠心病、血栓和卒中的发生率增加有关^[10-11]。

3. 影响ADMA代谢的因素:大部分ADMA由PRMT1催化生成,又被DDAH1水解,从而形成一条PRMT1-ADMA-DDAH1代谢轴,若该代谢轴两端表达或功能异常,就可能引起ADMA堆积^[12]。依据目前国内外大量研究,机体血浆ADMA升高的原因可简要概述为:(1)PRMT-1表达与活性增强:体循环血容量过多、氧化应激、氧化修饰低密度脂蛋白、血流剪切应力、溶血卵磷脂等可使PRMT-1基因表达上调及酶活性增强^[13-14]。(2)甲基化蛋白的水解速率增加:见于机体代谢增加的情况下如发烧、甲状腺功能亢进等。(3)肾功能恶化使滤过功能下降导致排泄减少。(4)DDAH表达与活性下降:氧化应激、高血糖、高同型半胱氨酸、高血脂、高血压、氧化修饰低密度脂蛋白、烟酰胺腺嘌呤二

核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶、炎症反应、吸烟及高尿酸血症等可下调DDAH基因表达及抑制酶活性^[15-19]。(5)其他因素:如碱性氨基酸转运蛋白-1(cationic amino acid transporters-1, CAT-1)表达下降使ADMA从循环中被摄取至细胞内的量减少,进而导致血浆中ADMA升高^[20]。

二、与脑梗死危险因素的相关研究

1. 动脉粥样硬化:动脉粥样硬化是脑梗死的最主要病因,而内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动过程,相关研究显示内皮功能失调的严重程度和血浆ADMA水平明显相关。崔璐华等^[21]研究发现,ADMA不仅作用于血管内皮细胞还作用于单核/巨噬细胞,促进单核细胞对内皮细胞的黏附作用以及组织因子的分泌如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)等。Zhang等^[22]研究发现,ADMA可以通过ROS/NF-κB通路激活单核细胞系统,导致炎症反应。Zhou等^[23]通过对载脂蛋白E缺陷小鼠皮下注射ADMA的实验,发现ADMA可呈剂量依赖性下调内皮SK3及其mRNA的表达。Jia等^[24]发现,血ADMA通过下调缝隙连接蛋白43(CX43)的表达影响内皮缝隙连接所介导的细胞间信息传递。O'Riordan等^[25]所做的内皮细胞体外研究发现,ADMA的蓄积会使内皮细胞NOS和Flk-1的表达减少,同时使肌钙蛋白和纤维蛋白原表达增加,另外平滑肌细胞和间充质细胞的表面标记物表达也会增加,即ADMA会促使内皮细胞向平滑肌细胞和间充质细胞转化,破坏血管平滑肌的正常结构。孙岚等^[26]研究初步探明了ADMA对平滑肌细胞迁移的机制,即ADMA通过Rho/ROCK信号通路介导了平滑肌细胞表型转化,最终引起平滑肌细胞迁移能力增强。Fiddler等^[27]研究表明,内源性一氧化氮合酶抑制系统(ADMA/DDAH途径)是血管内皮生长因子介导内皮细胞能动性和血管生成的决定性因素,其中其改变NO信号和RhoGTPases酶(肌动蛋白活性的关键性调节因子)活性是核心作用,提示ADMA/DDAH在调控血管新生中起关键性作用。以上研究表明,血浆ADMA可通过多种途径介导内皮功能障碍,导致动脉粥样硬化发生及发展。

2. 动脉内中膜厚度(IMT):颈动脉内-中膜厚度(carotid artery intimal media thickness, CIMT)作为亚临床动脉粥样硬化的预测值已被广泛接受,其对预测心脑血管不良事件有重要价值。在一项包含712例的流行病学研究中,同时测定血浆ADMA水平和CIMT,经多元逐步线性回归分析发现CIMT与ADMA水平呈显著相关性^[28],经6年随访调查发现CIMT的进展与ADMA水平也存在相关性^[29]。而在Maas等^[30]大规模群体研究中发现,血浆ADMA浓度与颈内动脉内膜-中层厚度存在正相关,而与颈总动脉内膜-中层厚度无相关性。国内, Bai等^[31]对临床研究获得的6000余人颈动脉超声检测数据进行汇总,发现ADMA浓度与CIMT正相关,即血浆ADMA浓度越高,颈动脉内-中膜厚度越厚,提示ADMA在血管重塑发生、发展过程中发挥了重要作用。王沛等^[32]研究发现,急性脑梗死组IMT明显高于健康对照组,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),同时采用直线回归分

析发现,血浆 ADMA 浓度与 IMT 呈正相关($r=0.926, P<0.05$)。表明 ADMA 与颈动脉狭窄密切相关,高 ADMA 水平可致血管内皮损伤,加速颈动脉粥样硬化进程,表现为动脉 IMT 增厚,进一步的发展将造成脑血流降低、血管狭窄,最终导致脑卒中的高发。

3. 血脂代谢异常:脂质代谢紊乱是导致脑血管病的主要原因之一,其中胆固醇是脂质的主要成分。Eid 等^[33]对年轻型无临床表现的高胆固醇血症患者临床观察发现,其 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能减弱,而血浆 ADMA 水平显著升高,且与血总胆固醇及低密度脂蛋白水平存在显著正相关性。在一项病例对照研究中发现,严重高脂血症患者的血清 ADMA 水平显著高于对照组,并且内皮功能障碍越严重其升高越明显^[34]。国内,徐雪晶等^[35]研究发现 ADMA 可能通过 NF- κ B 途径增强巨噬细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达而促进巨噬细胞转化为泡沫细胞。并且高小花等^[36]研究发现,不同浓度的 ADMA 对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇含量有影响,随 ADMA 浓度增加细胞内胆固醇含量明显增加,并呈明显剂量依赖性,提示 ADMA 可能通过增加泡沫细胞内胆固醇含量,使过多的胆固醇在泡沫细胞内聚积,进而诱发动脉粥样硬化导致脑血管病的发生发展。

4. 血糖异常:多项研究表明,通过提高 NOS 活性可增加胰岛素敏感组织的血流量(如骨骼肌、肝脏等),而胰岛素抵抗者体内 NOS 活性受到了抑制,可推测胰岛素抵抗综合征及 2 型糖尿病与血浆 ADMA 水平存在相关性。Cavusoglu 等^[37]研究提出,ADMA 水平升高可作为糖尿病患者并发心脑血管病风险的独立预测因素。Sydow 等^[38]的研究发现血压正常的非糖尿病者,血清 ADMA 水平与胰岛素抵抗存在正相关。李爱群等^[39]研究显示,高血压伴胰岛素抵抗组和不伴胰岛素抵抗组 ADMA 水平均高于正常对照组;并且相关性分析发现 ADMA 与胰岛素抵抗指数在高血压伴胰岛素抵抗组呈正相关($r=0.410, P<0.05$),在高血压不伴胰岛素抵抗组无相关性,提示 ADMA 与高血压、胰岛素抵抗的发生存在关联。

5. 高血压: Vallance 等^[2]的实验最早发现血清 ADMA 水平增高与心脑血管事件的高发生率相关。其实验显示,向健康志愿者的动脉注射 ADMA(8 $\mu\text{mol}/\text{min}$),会显著降低前臂的血流,同时导致内皮功能的障碍,而向大鼠注射 ADMA,提高体内 ADMA 水平 9 倍,则大鼠血压将增加 15%~20%。Kielstein 等^[40]在一个随机双盲、安慰剂对照的临床研究中将 ADMA 静脉注射入健康志愿者体内,发现 ADMA 可使血压增高 6%,全身血管阻力增加 24%,同时心脏有效输出量减少 15% 以及心率显著降低,且呈剂量依赖性,提示 ADMA 可通过抑制 NOS 使 NO 生成减少,影响血管舒缩活性。有动物实验表明,给大鼠注射 ADMA 可以显著提高其平均动脉压,而用血管紧张素 II 喂养的高血压大鼠,在血压增高的同时,其体内 ADMA 水平也显著增高^[41]。并且 Mihout 等^[42]研究发现,血浆高 ADMA 水平促进系统血压升高,用二甲精氨酸-二甲赖氨酸水解酶(DDAH)过表达的方法可使升高的血压降低。

6. 冠心病:ADMA 浓度能预测冠心病个体的全因死亡率和心血管死亡率,独立于已公认的和新认识的心血管危险因素^[43]。在 CARDIAC (Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration) 研究^[3]中,入选的 800 名受试者,其中一半是冠心病(稳定性心绞痛或有心肌梗死病史)患者,另一半有心血管危险因素但无冠心病,冠心病患者血

浆 ADMA 浓度比对照组升高 20%,而且随着传统危险因素(甘油三酯、肥胖指数)的增加,ADMA 也有升高的趋势;若血浆 ADMA 浓度高于 1.75 $\mu\text{mol}/\text{L}$,患心血管疾病的危险增高 6~7 倍;并且其每升高 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$,冠心病的患病风险随之升高 2.5 倍。而 Böger 等^[44]对 3320 名受试者进行 11 年随访发现,ADMA 水平和全因死亡率显著相关,而与心血管疾病的发病率无显著相关性。国内,游咏等^[45]通过监测不同程度冠状动脉狭窄患者的血清 ADMA 浓度发现,冠状动脉狭窄组血清 ADMA 水平高于对照组(冠状动脉造影阴性)($P<0.01$),且多支病变组高于单、双支病变组($P<0.01$)。李伟等^[46]研究发现,血浆 ADMA 浓度与冠心病病变严重程度呈正相关,随着 Gensini 积分的升高,血浆 ADMA 浓度明显增加,提示 ADMA 水平升高可能是导致冠心病患者病情加重的危险因素。

7. 高同型半胱氨酸血症:Yoo 等^[47]研究提出,高同型半胱氨酸血症($\geq 15.0 \mu\text{mol}/\text{L}$)是 ADMA 水平增高的一个重要预测因素。在动物实验中,高同型半胱氨酸血症猴的血清 ADMA 水平约为正常对照组的 2 倍^[48]。Stühlinger 等^[49]的研究发现高浓度同型半胱氨酸能够刺激内皮细胞增加 ADMA 的表达,ADMA 水平表现为对同型半胱氨酸剂量和时间的依赖,同时实验显示同型半胱氨酸能够剂量依赖性的抑制 DDAH 的活性。不论是慢性的高同型半胱氨酸血症,还是急性的血清同型半胱氨酸水平增高,均有人体内血清 ADMA 水平的增高,伴有血管内皮功能障碍^[50]。然而,也有一些研究得出了不同的结论。在一项安慰剂对照交叉随机试验中,10 名健康受试者随机接受甲硫氨酸(0.1 g/kg)、L-同型半胱氨酸(0.01 g/kg)、N-乙酰半胱氨酸(0.1 g/kg)或安慰剂治疗,并通过肱动脉血流介导的扩张来评价内皮功能,口服甲硫氨酸和同型半胱氨酸 4 h 后,同型半胱氨酸浓度显著增高,肱动脉流量受损($P<0.001$),但 ADMA 浓度均未出现改变,因此推测,急性试验性高同型半胱氨酸血症能导致血管内皮损伤但并不伴有 ADMA 浓度增高^[51]。Krzyzanowska 等^[52]的研究表明,在 2 型糖尿病患者中,ADMA 和同型半胱氨酸分别与大血管疾病显著相关,但 ADMA 和同型半胱氨酸之间却无相关性。综上所述,目前多数研究认为高同型半胱氨酸血症可导致 ADMA 高表达,从而导致血管内皮受损和缺血性事件发生;然而,ADMA 能否不依赖于同型半胱氨酸而导致缺血性卒中,目前尚不明确。

三、与脑梗死的相关研究

近几年血浆 ADMA 与脑梗死的相关研究提出两者存在显著相关性。Wanby 等^[5]进行的一项研究表明,与正常对照组[(0.50 \pm 0.06) $\mu\text{mol}/\text{L}$]相比,心源性栓塞组[(0.55 \pm 0.08) $\mu\text{mol}/\text{L}$, $P<0.001$]和短暂性脑缺血发作(TIA)组[(0.54 \pm 0.05) $\mu\text{mol}/\text{L}$, $P<0.001$]平均 ADMA 浓度显著增高,而非心源性脑栓塞组[(0.51 \pm 0.07) $\mu\text{mol}/\text{L}$, $P=0.56$]和出血性卒中组[(0.51 \pm 0.11) $\mu\text{mol}/\text{L}$, $P=0.77$]相比无显著差异;多变量回归分析表明,在所有亚组患者中,脑血管事件风险均随 ADMA 水平的升高而增高,但这种联系在 TIA 组最突出;并且 L-ARG/ADMA 比率降低与整个研究队列的脑血管事件风险显著相关($P<0.01$)。Khan 等^[53]对 ADMA 与脑小血管病(small vessel disease, SVD)之间的联系进行了研究,在校正年龄、性别、血管危险因素和肌酐清除率后,SVD 组 ADMA 水平显著高于对照组[(0.814 \pm 0.415) $\mu\text{mol}/\text{L}$ vs. (0.747 \pm 0.81) $\mu\text{mol}/\text{L}$, $P=0.014$],同型半胱氨酸平均水平也较对照组显著增高[(15.14 \pm 5.59) $\mu\text{mol}/\text{L}$ vs. (12.49 \pm 4.15) $\mu\text{mol}/\text{L}$, $P=0.035$]。白质疏松分级与 ADMA

($P=0.026$)和同型半胱氨酸($P=0.003$)均呈显著正相关,腔隙性梗死灶的数量与同型半胱氨酸水平相关($P=0.017$)而与ADMA水平无关。

目前对ADMA在脑血管病中的作用及其致病机制尚不清楚。Kielstein等^[54]在一项双盲对照试验中,20名健康受试者以随机顺序接受ADMA(0.1 mg/kg)或安慰剂持续灌注40 min,然后通过动态对比增加灌注磁共振成像来测定脑灌注量,结果表明,ADMA能使脑灌注量显著降低[(15.1±4.5)%($P=0.007$)],而对对照组脑灌注量增高[(7.7±2.8)%, $P=0.02$];另外,ADMA灌注也能显著增高动脉硬化指数(从-12.6±1.9增至-9.6±1.5, $P=0.007$)。提示ADMA是脑血管张力的重要内源性调节因子,可能参与了脑血管病的病理生理学过程。Karakurt等^[55]研究发现,血浆ADMA水平与年龄、男性、糖尿病和CIMT一样可作为基底动脉搏动指数(反映血管阻力的指标)的独立预测因素。Toth等^[56]应用ADMA孵育大鼠离体小动脉,动脉内皮依赖性血管舒张效应消失,不但无法随血流增加而扩张,而且还出现血管明显收缩,表明ADMA可能引起脑血管收缩致脑供血不足。王沛等^[32]研究发现,急性脑梗死组血浆ADMA水平明显高于健康对照组,两组差异有统计学意义($P<0.05$),提示ADMA的异常升高可能与急性脑梗死的发病有关,ADMA水平增高很可能是急性脑梗死的一个危险因素。

四、结论

通过以上综述及许多前瞻性研究表明,ADMA与脑梗死及其危险因素有显著相关性,其对缺血性脑血管病的发生率和死亡率有着强大的预测能力,但目前尚未建立一个有用的临床测量指标。所以,作为能改善脑血管风险评估手段的ADMA,进一步评估其作用将会令人关注,特别是考虑到其预后意义。未来的研究很可能把重点放在DDAH和PRMT这两种酶以及决定一个人ADMA浓度的遗传学上,这将增加对ADMA作用的认识,并提供潜在的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G, N'-G-and N-G, N'-G-dimethylarginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem*, 1970, 245:5751-5758.
- [2] Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992(339): 572-575.
- [3] Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J*, 2006, 152:493, e1-8.
- [4] Wojciak-Stothard B, Torondel B, Tsang LY, et al. The ADMA/DDAH pathway is a critical regulator of endothelial cell motility. *J Cell Sci*, 2007, 120:929-942.
- [5] Wanby P, Teerlink T, Brudin L, et al. Asymmetric dimethylarginine as risk marker for stroke and TIA in a Swedish population. *Atherosclerosis*, 2006, 185:271-277.
- [6] Sibal L, Agarwal SC, Home PD, et al. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev*, 2010, 6:82-90.
- [7] Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23:1455-1459.
- [8] Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetrical dimethylarginine. *Ann Clin Biochem*, 2010, 47:17-28.
- [9] Palm F, Onozato ML, Luo Z, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 239:H3227-3245.
- [10] Ding H, Wu B, Wang H, et al. A novel loss-of-function DDAH1, promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to thrombotic stroke and coronary heart disease. *Circ Res*, 2010, 106:1145-1152.
- [11] Hu XL, Atzler D, Xu X, et al. Global DDAH1 gene deficient mice reveal that DDAH1 is the critical enzyme for degrading the cardiovascular risk factor ADMA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31:1540-1546.
- [12] Pope AJ, Karuppiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol Res*, 2009, 60:461-465.
- [13] Himmelrath J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial*, 2009, 22:636-643.
- [14] Ueda S, Yamagishi S, Okuda S. New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression. *J Nephrol*, 2010, 23:377-386.
- [15] 伊桐凝, 张锦, 于世家. 高糖诱导人脐静脉内皮细胞衰老过程中活性氧与二甲基精氨酸二甲胺水解酶——非对称性二甲基精氨酸系统的变化. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:275-278.
- [16] Jia SJ, Jiang DJ, Hu CP, et al. Lysophosphatidylcholine-induced elevation of asymmetric dimethylarginine level by the NADPH oxidase pathway in endothelial cells. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44:143-148.
- [17] 卜云涛, 边波, 万征. 非对称性二甲基精氨酸和冠状动脉性心脏病及其危险因素的关系. *中国循证心血管医学杂志*, 2011, 3:63-66.
- [18] Kielstien JT, Fliser D, Veldink H. Asymmetric Dimethylarginine and Symmetric Dimethylarginine: Axis of Evil or Useful Alliance? *Seminars in Dialysis*, 2009, 22:346-350.
- [19] 张威, 袁伟杰, 陈博, 等. ADMA-DDAH 路径在尿酸引起血管内皮损伤中的作用. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27:17-22.
- [20] Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med*, 2005, 10:S73-S81.
- [21] 崔璐华, 王庸晋, 王金胜, 等. 不对称二甲基精氨酸对 THP-1 源性巨噬细胞表达巨噬细胞移动抑制因子的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18:169-172.
- [22] Zhang GG, Bai YP, Chen MF, et al. Asymmetric dimethylarginine induces TNF-alpha production via ROS/NF-kappaB dependent pathway in human monocytic cells and the inhibitory effect of reinoside. *Vascul Pharmacol*, 2008, 48:115-121.
- [23] Zhou Z, Jiang DJ, Jia SJ, et al. Down-regulation of endogenous nitric oxide synthase inhibitor on endothelial SK3 expression. *Vascul Pharmacol*, 2007, 47:265-271.
- [24] Jia SJ, Zhou Z, Zhang BK, et al. Asymmetric dimethylarginine damages connexin 43-mediated endothelial gap junction intercellular communication. *Biochem Cell Biol*, 2009, 87:867-874.
- [25] O'Riordan E, Mendeleev N, Patschan S, et al. Chronic NOS inhibition activates endothelial mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292:H285-294.
- [26] 孙岚, 辛文好, 于昕, 等. 非对称性二甲基精氨酸通过 Rho/ROCK 信号通路介导大鼠血管平滑肌细胞迁移. *中国分子心脏病学杂志*, 2012, 12:37-42.
- [27] Fiedler LR, Bchetti T, Leiper J, et al. The ADMA/DDAH pathway regulates VEGF-mediated angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29:2117-2124.
- [28] Furuki K, Adaehi H, Matsuoka H, et al. Plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the

- carotid artery; an epidemiological study. *Atherosclerosis*, 2007, 191: 206-210.
- [29] Furuki K, Adaehi H, Enomoto M, et al. Plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a predictor of carotid intima-media thickness progression; six year prospective study using carotid ultrasonography. *Hypertens Res*, 2008, 31: 1185-1189.
- [30] Maas R, Xanthakis V, Polak JF, et al. Association of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA with carotid artery intimal media thickness in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *Stroke*, 2009, 40: 2715-2719.
- [31] Bai Y, Sun L, Du L, et al. Association of circulating levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with carotid intima-media thickness: evidence from 6188 participants. *Ageing Res Rev*, 2012.
- [32] 王沛, 闻慧娟, 顾勤, 等. ADMA 和 IMT 与动脉粥样硬化性脑梗死的关系. 临床研究, 2011, 1: 49-50.
- [33] Eid HM, Eritsland J, Larsen J, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastatin. *Atherosclerosis*, 2003, 166: 279-284.
- [34] Vladimirova-Kitova L, Deneva T, Angelova E, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine with flow-mediated dilatation in subjects with newly detected severe hypercholesterolemia. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2008, 28: 417-425.
- [35] 徐雪晶, 杜广胜, 马业新, 等. NF-κB 介导 ADMA 上调大鼠主动脉诱导型一氧化氮合酶的表达. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2011, 20: 66-69.
- [36] 高小花, 王庸晋, 王金胜, 等. 不对称二甲基精氨酸对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇含量的影响. 中国心血管病研究, 2011, 9: 144-147.
- [37] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography. *Atherosclerosis*, 2010, 210: 226-231.
- [38] Sydow K, Mondon CE, Cooke JP. Insulin resistance; potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Vasc Med*, 2005, 10 Suppl 1: S35-43.
- [39] 李爱群, 张磊艺, 杨军, 等. 高血压胰岛素抵抗患者血浆胰淀素、ADMA 的变化及意义. 黑龙江医学, 2012, 35: 14-16.
- [40] Kielstein JT, Impraime B, Simmel S, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, 2004, 109: 172-177.
- [41] Sasser JM, Moninga NC, Cunningham MW Jr, et al. Asymmetric dimethylarginine in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298: R740-746.
- [42] Mihout F, Shweke N, Bige N, et al. ADMA induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF-beta I synthesis. *J Pathol*, 2011, 223: 37-45.
- [43] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Relationship of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular outcomes at 2 years in men with acute coronary syndrome referred for coronary angiography. *Coron Artery Dis*, 2009, 20: 112-117.
- [44] Böger RH, Sullivan LM, Schwedde E, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*, 2009, 119: 1592-1600.
- [45] 游咏, 莫靓, 桂庆军, 等. 不同程度冠状动脉狭窄患者血清 ADMA 水平分析. 山东医药, 2010, 50: 94-96.
- [46] 李伟, 牟春平, 李娟. 冠心病患者晚期糖基化终产物和不对称二甲基精氨酸的水平变化. 黑龙江医学科学, 2012, 35: 48-49.
- [47] Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis*, 2001, 158: 425-430.
- [48] Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 1557-1564.
- [49] Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)-inemia; role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 2003, 108: 933-938.
- [50] Stühlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)inemia and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab*, 2005, 6: 3-14.
- [51] Doshi S, McDowell I, Goodfellow J, et al. Relationship between S-adenosylmethionine S-adenosylhomocysteine, asymmetric dimethylarginine, and endothelial function in healthy human subjects during experimental hyper- and hypohomocystinemia. *Metabolism*, 2005, 54: 351-360.
- [52] Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2006, 189: 236-240.
- [53] Khan U, Hassan A, Vallance P, et al. Asymmetric dimethylarginine in cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2007, 38: 411-413.
- [54] Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*, 2006, 37: 2024-2029.
- [55] Karakurt F, Carlioglu A, Koptener A, et al. Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32: 63-68.
- [56] Toth J, Racz A, Kaminski PM, et al. Asymmetrical dimethylarginine inhibits shear stress-induced nitric oxide release and dilation and elicits superoxide-mediated increase in arteriolar tone. *Hypertension*, 2007, 49: 563-568.

(收稿日期: 2013-03-05)

(本文编辑: 戚红丹)